

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-048942

(43)Date of publication of application : 22.02.1994

(51)Int.Cl.

A61K 31/415
 A61K 31/505
 A61K 31/54
 // C07D235/08
 C07D235/12
 C07D235/14
 C07D235/16
 C07D235/28
 C07D403/12
 C07D403/12

(21)Application number : 04-204122

(71)Applicant : FUJI PHOTO FILM CO LTD

(22)Date of filing : 30.07.1992

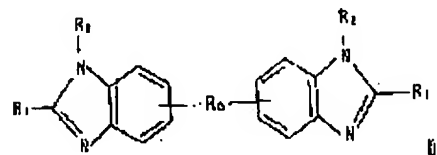
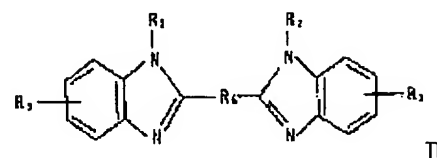
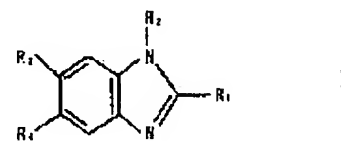
(72)Inventor : AIKAWA KAZUHIRO
 AOKI KOZO

(54) ANTIHYPERLIPEMIA PREPARATION AND ANTIARTERIOSCLORETIC PREPARATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a new pharmaceutical preparation which contains a specific imidazole compound as an active ingredient to lower the serum cholesterol and inhibit macrophage from being foamed.

CONSTITUTION: A compound of formula I through formula III [R1 is H, alkyl, aryl, mercapto, alkylthio, alkenylthio, arylthio, heterocyclic group; R2 is H, alkyl which may be substituted with OH; R3, R4 are H, halogen, NO2, R5O, R5CONH, R5NHCO, (R5)2NCO, (R5)SO2NH, R5NHCO, R5OCO, R5COO, R5 NHCONH (R5 is alkyl, aryl); R6 is a divalent group] or its pharmaceutically permissible salt, for example, 2-methyl-5-nitrobenzimidazole, 1,8-bis(5-nitrobenzimidazol-2-yl)octane is contained as an active ingredient.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

05.03.1997

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the
 examiner's decision of rejection or application converted
 registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2907646

[Date of registration] 02.04.1999

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-48942

(43)公開日 平成 6 年(1994) 2 月22日

(51)Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/415	ADN	9360-4C		
31/505	ABX	9360-4C		
31/54		9360-4C		
// C 0 7 D 235/08				
235/12				

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-204122

(22)出願日 平成 4 年(1992) 7 月30日

(71)出願人 000005201

富士写真フイルム株式会社
神奈川県南足柄市中沼210番地

(72)発明者 相川 和広

神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真
フイルム株式会社内

(72)発明者 青木 幸三

神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真
フイルム株式会社内

(74)代理人 弁理士 中村 稔 (外 7 名)

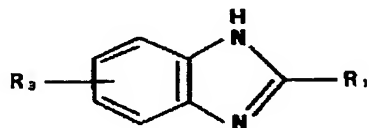
(54)【発明の名称】 抗高脂血症剤及び抗動脈硬化症剤

(57)【要約】

【目的】 血中コレステロールを低下させ、マクロファージの泡沫化を抑制することのできる毒性の少ない新規薬剤を提供する。

【構成】 下式で示される化合物を有効成分とする抗高脂血症剤及び抗動脈硬化症剤。

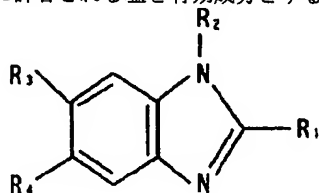
【化 1】



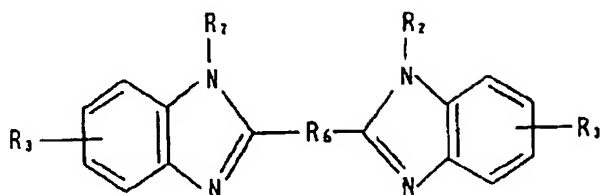
[式中、R₁ は水素原子、アルキル、メルカプト、アルキルチオの各基を表わし；R₃ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、R₅ O-またはR₅ CONH-、R₅ N HCO-、R₅ NHSO₂ -、R₅ SO₂ NH- (R₅ はアルキル基を表わす) を表わす。]

【特許請求の範囲】

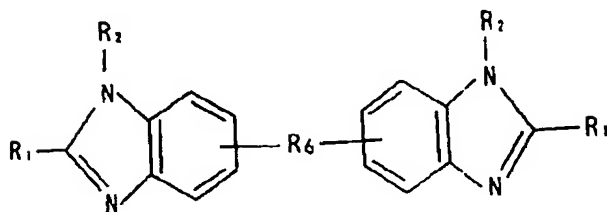
【請求項1】 下式I、IIまたはIIIで示される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分とする



I



II



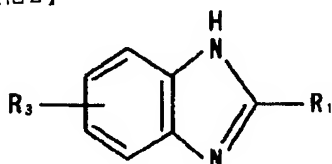
III

〔式中、R₁ は水素原子、アルキル、アリール、メルカプト、アルキルチオ、アルケニルチオ、アリールチオ、ヘテロ環の各基を表わし；R₂ は水素原子、アルキル基を表わし（但し、アルキル基は水酸基で置換されることはない）；R₃ およびR₄ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、R₅ O-、R₅ CONH-、R₅ NHCO-、(R₅)₂ NCO-、R₅ SO₂ NH-、R₅ NHSO₂ -、R₅ OCO-、R₅ COO-またはR₅ NHCONH-（R₅ はアルキルまたはアリール基を表わす）を表わし；R₆ は2価基を表わす。〕

【請求項2】 有効成分が式Iで示される化合物である、請求項1記載の抗高脂血症剤及び抗動脈硬化症剤。

【請求項3】 式Iで示される化合物が下式IVで示される化合物である、請求項2記載の抗高脂血症剤及び抗動脈硬化症剤。

【化2】



IV

抗高脂血症剤及び抗動脈硬化症剤。

【化1】

〔式中、R₁ は水素原子、アルキル、メルカプト、アルキルチオの各基を表わし；R₃ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、R₅ O-またはR₅ CONH-、R₅ NHCO-、R₅ NHSO₂ -、R₅ SO₂ NH-（R₅ はアルキル基を表わす）を表わす。〕

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規な抗高脂血症剤及び抗動脈硬化症剤に関し、更に詳しくは血中コレステロール低下作用を有する抗高脂血症剤およびマクロファージ泡沫化抑制作用を有する抗動脈硬化症剤に関する。

【0002】

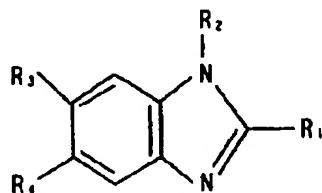
【従来の技術】生活水準が向上するに従い、高カロリー・高コレステロール食を多く含む食生活が増加している。更に、これに人口の高齢化が加わり、高脂血症およびそれに起因する動脈硬化性疾患が急増し大きな社会問題となっている。高脂血症・動脈硬化症の薬物療法としては主に血中脂質を低下させることが行われているが、動脈硬化病巣そのものの退縮が期待できる薬物は現在のところない。動脈硬化症は、血管の内膜肥厚と脂質蓄積という特徴的な病変であるので、その薬物療法として上記のように血中脂質を低下させる薬物が用いられている

が、最近の生化学的知見からマクロファージの泡沫化が動脈硬化病巣の形成に中心的な役割を果たしていることがわかっている、これを抑えることで動脈硬化病巣そのものを退縮できることが期待されている。

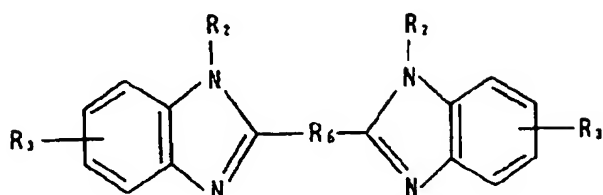
【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、アシルCoAコレステロールアシルトランスフェラーゼ（いわゆるACAT）の活性及び細胞内のコレステロール輸送を阻害することにより、血中コレステロールを低下させ、マクロファージの泡沫化を抑制することのできる毒性の少ない新規薬剤を提供することを目的とするものである。

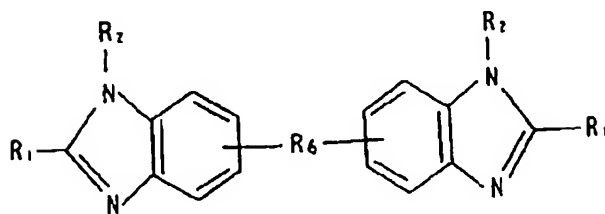
【0004】



I



II



III

【0006】〔式中、R₁ は水素原子、アルキル、アリール、メルカプト、アルキルチオ、アルケニルチオ、アリールチオ、ヘテロ環の各基を表わし；R₂ は水素原子、アルキル基を表わし（但し、アルキル基は水酸基で置換されることはない）；R₃ およびR₄ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、R₅ O-、R₅ CONH-、R₅ NHCO-、(R₅)₂ NCO-、R₅ SO₂ NH-、R₅ NHSO₂ -、R₅ OCO-、R₅ COO-またはR₅ NHCONH-（R₅ はアルキルまたはアリール基を表わす）を表わし；R₆ は2価基を表わす。〕上記式I～III中、好ましい化合物は式Iで

【課題を解決するための手段】本発明者らは、この目的を達成するため研究を続けた結果、特定のベンゾイミダゾール化合物が、ACAT阻害作用及び細胞内コレステロール輸送阻害作用を有しかつ優れた血中コレステロール低下作用を有すると共にマクロファージ泡沫化抑制作用をも有することを見出し本発明を完成するに至った。即ち、本発明は、下式I、IIまたはIIIで示される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分とする抗高脂血症剤及び抗動脈硬化症剤の発明である。

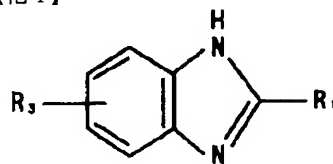
【0005】

【化3】

示される化合物であり、その中でも下式IV

【0007】

【化4】



IV

【0008】〔式中、R₁ は水素原子、アルキル、メルカプト、アルキルチオの各基を表わし；R₃ は水素原

子、ハロゲン原子、ニトロ基、 R_5 O-、 R_5 CONH-、 R_5 NHCO-、 R_5 NHSO₂-または R_5 SO₂ NH- (R_5 はアルキル基を表わす)を表わす。)で示される化合物が特に好ましい。以下に本発明を詳しく説明する。

【0009】式I、III及びIVにおいて、 R_1 によって表されるアルキル基としては、炭素数1~18のアルキル基(例えば、メチル、エチル、ブチル、オクチル、ドデシル、オクタデシル基)、好ましくは炭素数1~8のアルキル基(例えば、メチル、エチル、ブチル、オクチル基)が挙げられ、直鎖状、分岐状いずれの場合も含む。アリール基としては、フェニル、ナフチル基が挙げられ、特にフェニル基が好ましい。また、アルキルチオ基のアルキル基としては、炭素数1~18のアルキル基(例えば、メチル、エチル、ブチル、オクチル、ドデシル、オクタデシル基)、好ましくは炭素数1~8のアルキル基(例えば、メチル、エチル、ブチル、オクチル基)が挙げられ、直鎖状、分岐状いずれの場合も含む。アルケニルチオ基のアルケニル基としては、炭素数2~18のアルケニル基(例えば、アリル、2-オクタデセニル基)が挙げられる。アリールチオ基のアリール基としては、フェニル、ナフチル基が挙げられ、特にフェニル基が好ましい。更に、ヘテロ環チオ基のヘテロ環としては、ピリジン環、ヘキサヒドロピリミジン環等が挙げられ、特に2または4-ピリジン環が好ましい。 R_1 によって表されるアルキル、アリール、アルキルチオ、アルケニルチオ、アリールチオ及びヘテロ環チオの各基は置換基を有していてもよく、その場合の置換基としては、ハロゲン原子、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、アシルアミノ、ニトロ基が挙げられる。 R_1 によって表される好ましい基としては、水素原子、アルキル、メルカプト、アルキルチオ基が挙げられ、具体的には、メチル、ブチル、メルカプト、メチルチオ基を挙げることができる。

【0010】次に、式I~IIIにおいて、 R_2 によって表されるアルキル基としては、炭素数1~12のアルキル基(例えば、メチル、ブチル、ヘキシル、オクチル、ドデシル基)、好ましくは炭素数1~6のアルキル基(例えば、メチル、ブチル、ヘキシル基)が挙げられ、直鎖状、分岐状いずれの場合も含む。 R_2 によって表されるアルキル基は置換基を有していてもよく、その場合の置換基としては、アリール、アミノ、アシルアミノ基が挙げられる。但し、置換基が水酸基である場合を除く。 R_2 によって表される好ましい基としては、水素原子及び炭素数1~6のアルキル基が挙げられ、水素原子が特に好ましい。

【0011】式I、II及びIVにおける R_4 が R_5 を含む基である場合の R_5 によって表されるアルキル基としては、炭素数1~20のアルキル基(例えば、メチル、ブチル、オクチル、ドデシル、オク

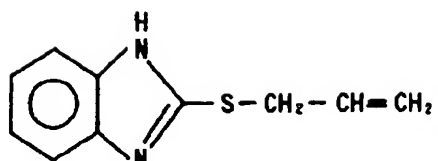
タデシル基)、好ましくは炭素数4~18のアルキル基(例えば、メチル、ブチル、オクチル、ドデシル、オクタデシル基)が挙げられ、直鎖状、分岐状いずれの場合も含む。アリール基としては、フェニル、ナフチル基が挙げられ、特にフェニル基が好ましい。 R_5 によって表されるアルキル及びアリール基は置換基を有していてもよく、その場合の置換基としては、ハロゲン原子、アルキル、アリール、アシルアミノ、アリールオキシ基が挙げられる。 R_3 、 R_4 によって表される好ましい基としては、上記した R_5 を含む基、即ち、 R_5 O-、 R_5 CONH-、 R_5 NHCO-、 R_5 SO₂ NH-、 R_5 NHSO₂-、 R_5 OCO-、 R_5 COO-または R_5 NHCONH-の各基が挙げられ、特に、 R_3 、 R_4 によって表される基が R_5 O-、 R_5 CONH-、 R_5 NHCO-、 R_5 NHSO₂-または R_5 SO₂ NH-である場合が好ましく、具体的には、オクチルオキシ、ヘキサデシルオキシ、ドデカノイルオキシ、ドデシルカルバモイル、オクチルスルホニルアミノ、ドデシルスルファモイル基等が挙げられる。

【0012】式II及びIIIにおいて、 R_6 によって表される2価基としては、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-O(CH_2)_nO-$ 、 $-HNCO(CH_2)_nCONH-$ 、 $-HNSO_2(CH_2)_nSO_2NH-$ 等(n は1~10の整数を表わす)を挙げることができ、特に好ましい2価基は、 n が2~8である $-(CH_2)_n-$ 及び $-HNCO(CH_2)_nCONH-$ である。上記した R_1 ~ R_6 を有する化合物のうち、いずれかの置換基が炭素数4以上である化合物が好ましく、特に R_2 を除く少なくとも1つの置換基の炭素数が4~20、より好ましくは、8~18を有する場合が好ましい。式I、IIまたはIIIで示される化合物の薬学的に許容される塩としては、塩酸塩、臭化水素塩、硝酸塩、硫酸塩、トルエンスルホン酸塩等が挙げられ、特に塩酸塩が好ましい。以下に本発明に含まれる式Iで表わされる化合物の具体例を挙げるが、本発明はこれら化合物に限られるものではない。

【0013】

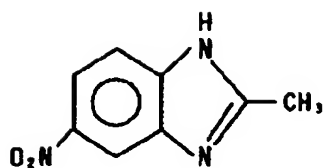
【化5】

7

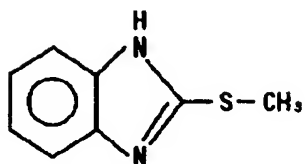


(1)

8

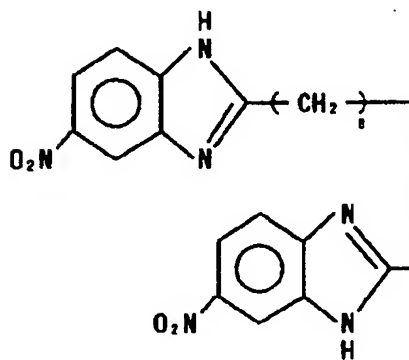


(5)



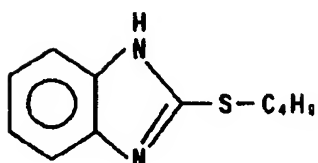
(2)

10

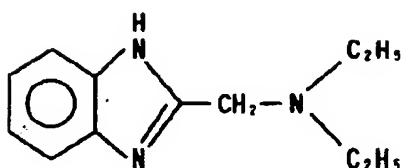


(6)

20

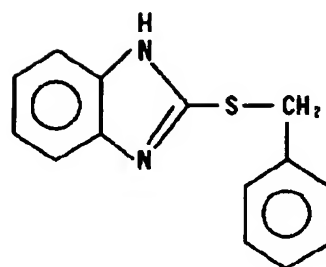


(3)



(4)

30



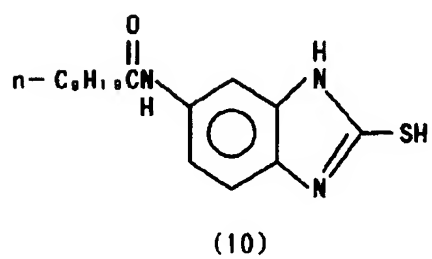
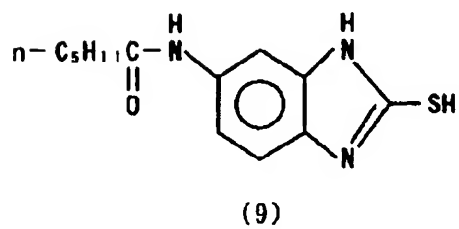
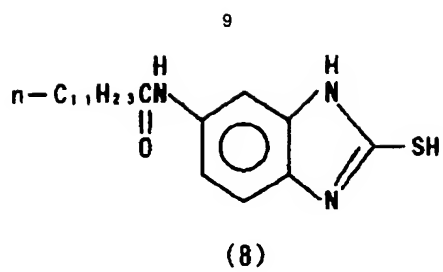
(7)

【0014】
【化6】

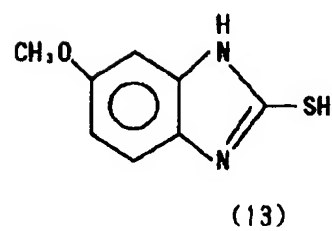
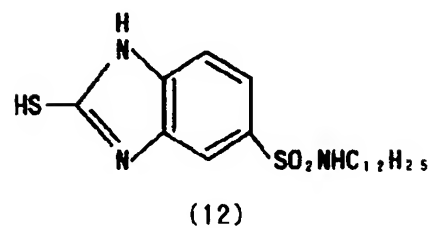
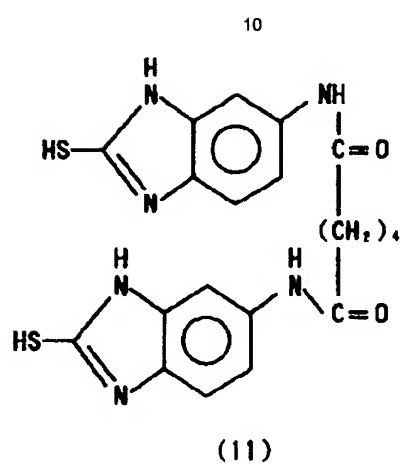
【0015】
【化7】

40

50



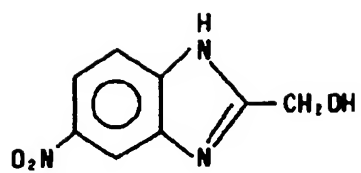
【0016】
【化8】



【0017】
【化9】

11

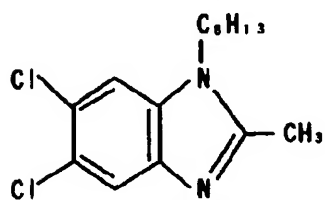
12



(14)

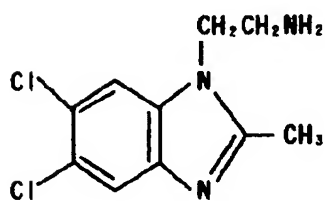
【0018】

【化10】



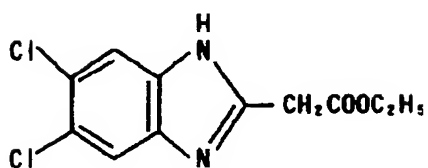
(15)

10



(16)

20



(17)

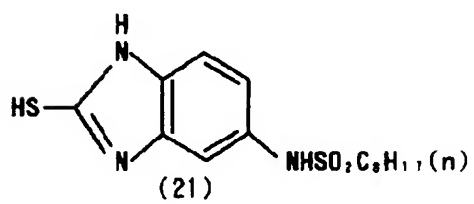
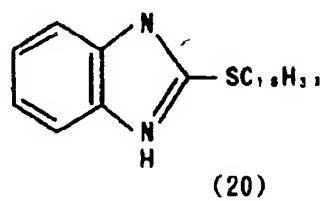
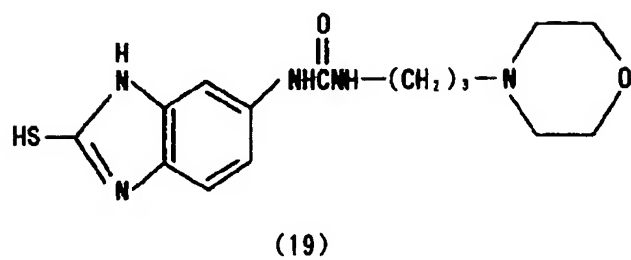
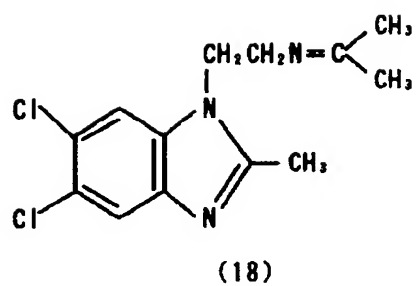
30

40

50

13

14

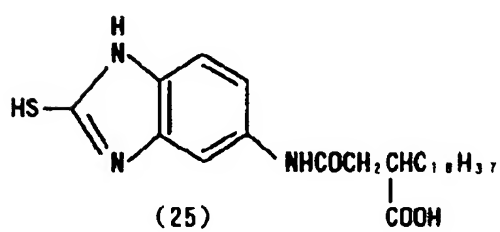
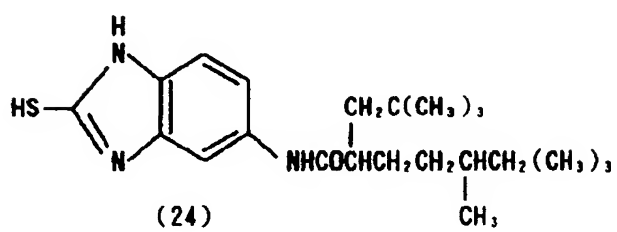
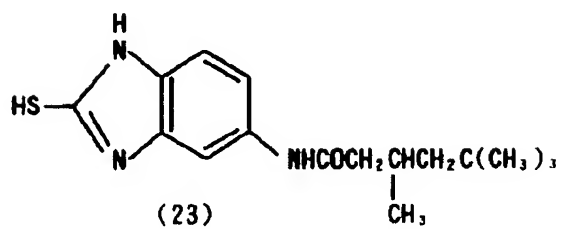
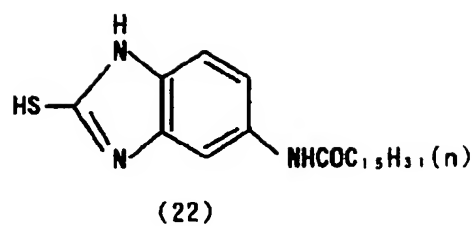


【0019】

【化11】

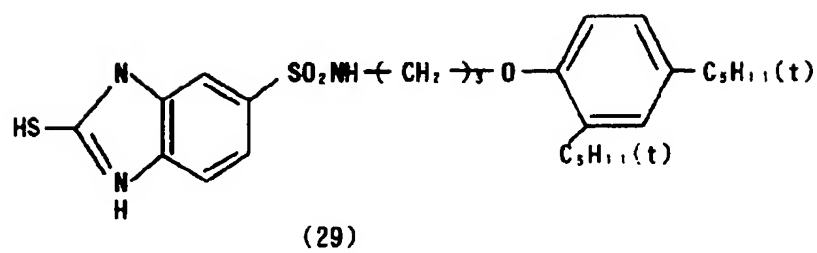
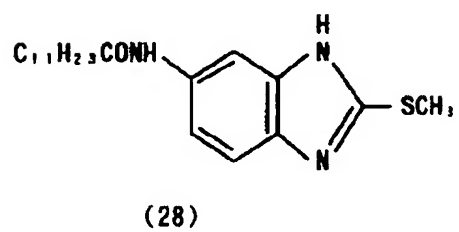
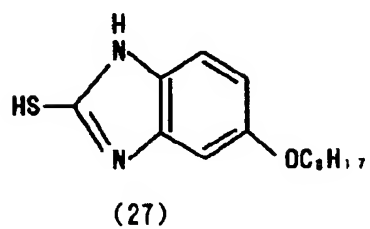
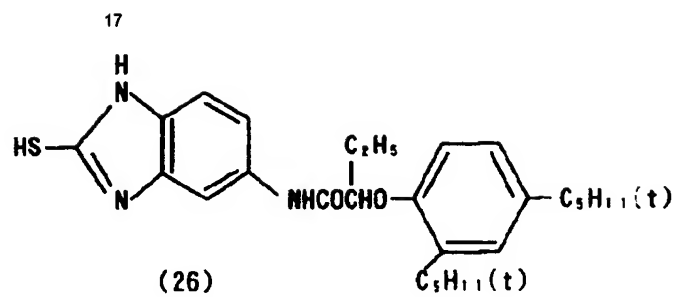
15

16



【 0 0 2 0 】

【 化 1 2 】

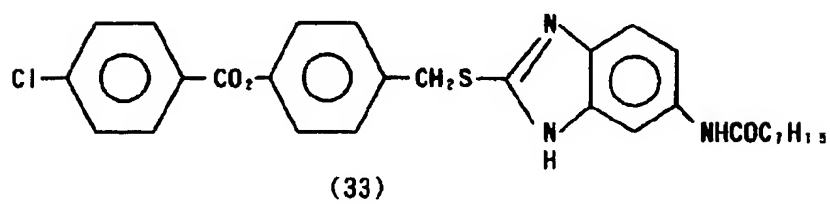
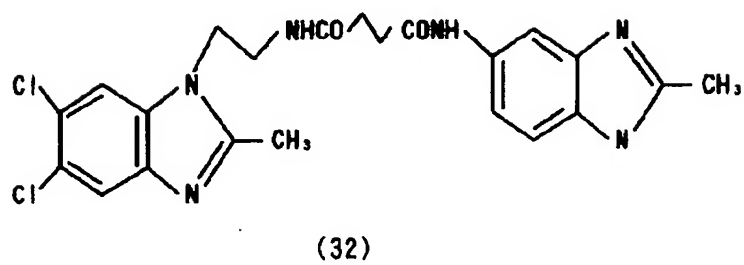
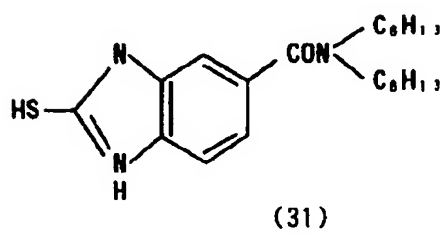
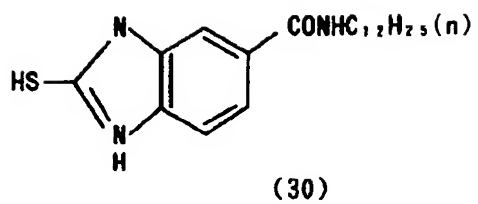


【 0 0 2 1 】

【 化 1 3 】

19

20

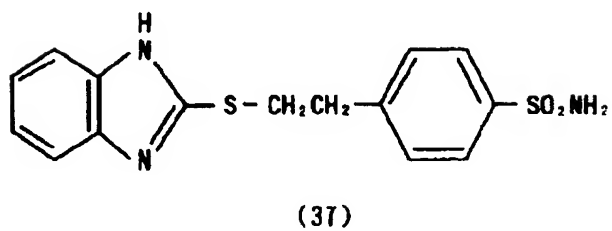
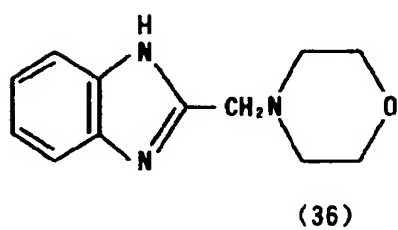
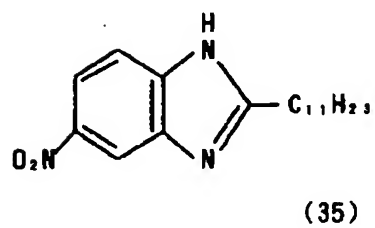
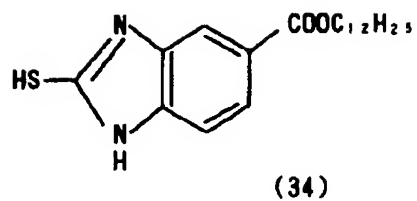


【0022】

【化14】

21

22

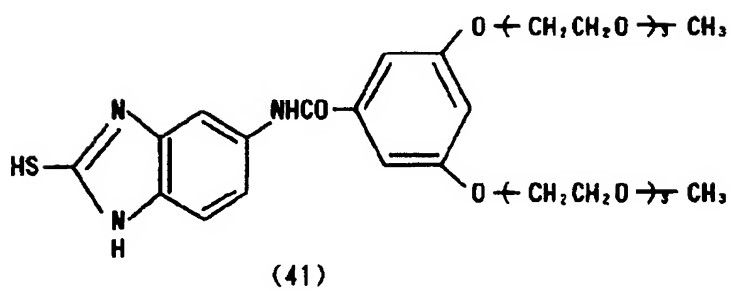
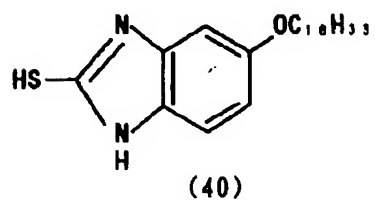
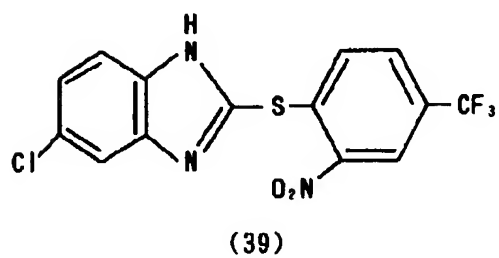
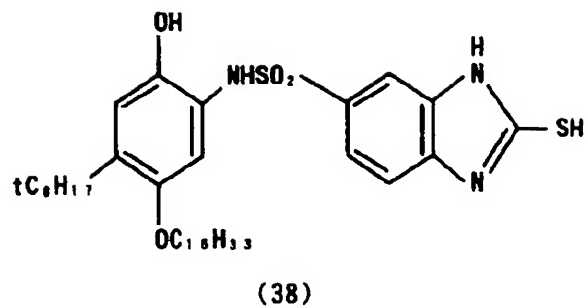


【0023】

【化15】

23

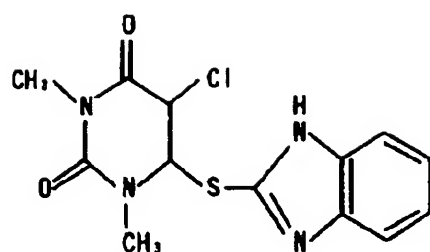
24



【0024】
【化16】

25

26

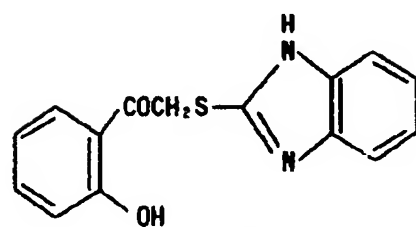


(42)

【0025】

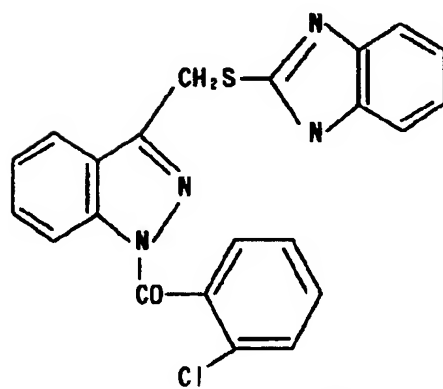
【化17】

10



(43)

20



(44)

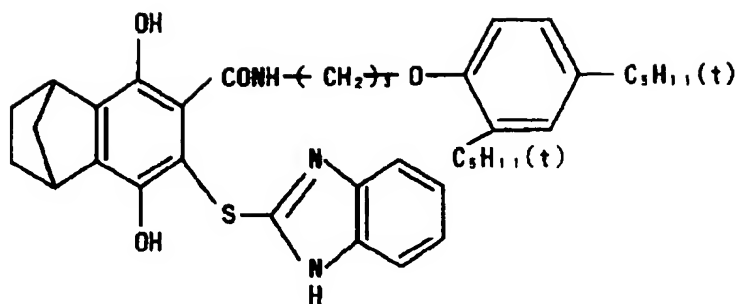
30

40

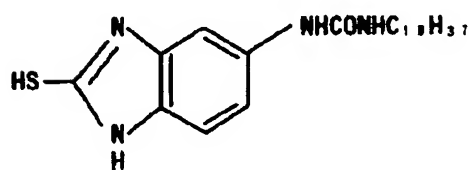
50

27

28



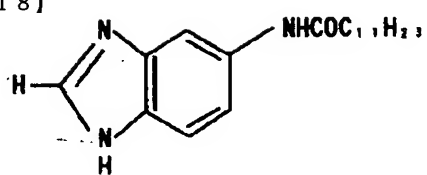
(45)



(46)

【0026】

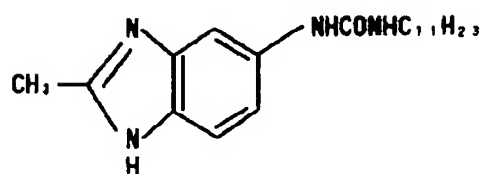
【化18】



(47)

【0027】

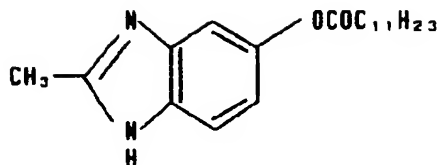
【化19】



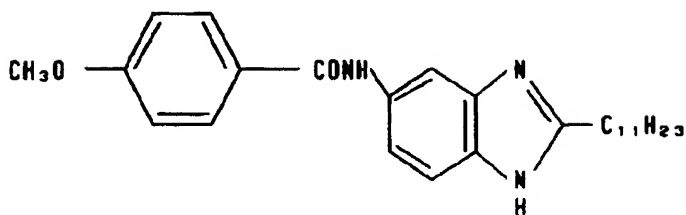
(48)

30

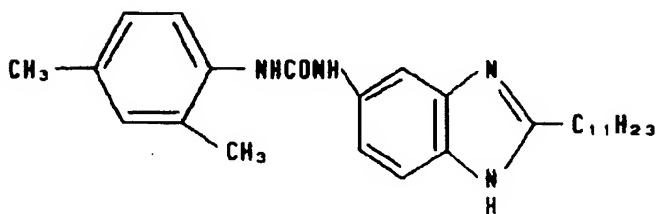
40



(49)



(50)



(51)

【0028】つぎに、これらの化合物の合成法について述べる。ベンゾイミダゾール環は一般的に α -フェニレンジアミン類と塩基性条件下に二硫化炭素と反応させることにより、2-メルカプトベンゾイミダゾール類、あるいは α -フェニレンジアミン類と酸性条件下にカルボン酸エステル又はカルボン酸オルトエステルと反応することにより、2-アルキルおよびアリールベンゾイミダゾール類が合成される。

【0029】合成例1 2-メチル-5-ニトロベンゾイミダゾール (5) の合成

3, 4-ジアミノニトロベンゼン 15.3 g を無水酢酸 64 ml と濃塩酸 2 ml に加え 3 時間加熱還流した。冷却後析出した結晶を 10% 水酸化ナトリウム水溶液に分散させてこれを濾取した。含水エタノールより再結晶して化合物 (5) の結晶 6 g を得た。

融点 220~221℃

元素分析

実測値 (%) C : 54.42, H : 4.03, N : 23.62

計算値 (%) C : 54.23, H : 3.98, N : 23.72

【0030】合成例2 1, 8-ビス (5-ニトロベンゾイミダゾール-2-イル) オクタン (6) の合成

α -フェニレンジアミン 10.8 g とセバシン酸 10.1 g

を 4 N 塩酸 120 ml に加え、6 時間加熱還流した。冷却後結晶を濾取し、1 N 炭酸ナトリウム水溶液にてアルカリ性になるまで洗浄した。結晶を濾取乾燥後、濃硫酸 35 ml に溶かし、氷冷下攪拌しながら硝酸カリウム 3.8 g を少量ずつ添加した。氷冷下 2 時間攪拌したのち、氷水中に注ぎ、結晶をアルカリ性になるまで 1 N 炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。含水エタノールより再結晶し、化合物 (6) の結晶 3.4 g を得た。

融点 135~137℃

元素分析

実測値 (%) C : 60.62, N : 19.25, H : 5.41

計算値 (%) C : 60.54, N : 19.26, H : 5.54

【0031】合成例3 2-メルカプト-5-メトキシベンゾイミダゾール (13) の合成

3, 4-ジアミノアニソール 2.6 g にエタノール 70 ml と二硫化炭素 15 ml を加え、水酸化ナトリウム 1.5 g を水 5 ml に溶かして加えた。湯浴上で 3 時間半加熱したあと氷冷、濾過し、母液を減圧留去した。エタノールを加えて溶かし、不溶物を除去したあと再び減圧留去した。含水メタノールより結晶化させ、目的の化合物 (13) を 2.0 g 得た。

融点 254~255℃

元素分析

実測値 (%) C : 53.06、H : 4.52、N : 15.27

計算値 (%) C : 53.33、H : 4.44、N : 15.56

【0032】合成例4 2-ベンジルチオベンゾイミダゾール (7) の合成

2-メルカプトベンゾイミダゾール15gとベンジルブ
ロマイド16.5gをエタノール50mlに溶かし、湯浴上
にて5時間加熱還流した。冷却後得られた結晶を集め、
エタノールより再結晶し化合物 (7) を18g得た。

融点 185~186℃

元素分析

実測値 (%) C : 69.59、H : 5.30、N : 11.74

計算値 (%) C : 69.99、H : 5.03、N : 11.66

【0033】合成例5 5-ドデカノイルアミノ-2-
メルカプトベンゾイミダゾール (8) の合成

5-アミノ-2-メルカプトベンゾイミダゾール5gを
50mlのピリジンに溶かし、氷冷下にドデカノイルクロ
ライド7.95gを滴下した。室温で3時間攪拌した後、
氷水中に注ぎ析出した結晶を濾取し、含水メタノールよ
り再結晶して化合物 (8) を10.9g得た。

融点 266~267℃

元素分析

実測値 (%) C : 66.38、H : 8.54、N : 11.34

計算値 (%) C : 65.71、H : 8.36、N : 12.10

【0034】合成例6 2-モルホリノメチルベンゾイ
ミダゾール (36) の合成

o-フェニレンジアミン108gに4N塩酸1リットル
とクロル酢酸142gを加え、1.5時間加熱還流した。
一夜放置後2リットルの水で希釈し、希アンモニア水で
中和し、析出した結晶を濾取して、2-クロロメチルベ
ンゾイミダゾールを113g得た。得られた2-クロロ
メチルベンゾイミダゾール10gとモルホリン10.5g
を75mlのアルコールに溶かし3時間加熱還流した。冷
却後、エーテルを加え、析出した結晶を濾別し、濾液を
水洗してから塩化水素ガスを飽和させたところ油状物が
析出した。これにアルコールを少量添加すると結晶化し
た。結晶を濾取し、アルコールより再結晶して化合物
(36) 2.5gを得た。

融点 235~236℃

元素分析

実測値 (%) C : 49.48、H : 5.88、N : 14.27

計算値 (%) C : 49.66、H : 5.91、N : 14.48

他の例示化合物も上記例に従って合成できる。得られた
結晶の融点を以下に列挙した。

【0035】

【表1】

化合物No.	融点 (°C)	化合物No.	融点 (°C)
(1)	195~200 (HCl塩)	(2)	200~203
(3)	133~135 (HBr塩)	(4)	167~170
(5)	220~221	(6)	135~137
(7)	190~191	(8)	226~267
(9)	266~268	(10)	275~276
(11)	>300	(12)	>280
(13)	254~255	(14)	128~129
(15)	95~97	(16)	106~108
(17)	181~183	(18)	119~123
(20)	84~87	(21)	183~186
(23)	250~252	(24)	214~217
(25)	200 (分解)	(26)	284~286
(27)	230~232	(28)	132~134
(29)	217 (分解)	(30)	243~245
(31)	143~144	(32)	>250
(33)	124~125	(34)	218~220
(35)	215~217 (HCl塩)	(36)	235 (分解, HCl塩)
(37)	162~164	(38)	215~216
(39)	202~203	(42)	230~231
(43)	155~156	(44)	163~164
(45)	146 (分解)	(46)	197~199
(47)	54~56	(48)	60~63
(49)	82~85	(50)	188~191
(51)	209~212		

【0036】本発明の薬剤は、上記式I~IIIの1または2以上の化合物を含有してもよく、当該技術分野において従来から用いられている両立可能な公知の抗高脂血症剤または抗動脈硬化症剤と組み合わせて使用してもよい。かかる従来から用いられている抗高脂血症剤または抗動脈硬化症剤としては、メリナマイド、プロブコール、メバロチン等が挙げられる。本発明の薬剤の投与は、経口投与、注射（主として筋肉内、静脈内、皮下）などにより行われ、各投与方法に応じた剤型に調剤される。錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、乳化剤、懸濁剤、溶液剤などの経口投与剤、注射剤などとして用いることができる。また、剤型に応じて適当な担体ないし希釈剤及び適当な生理活性物質を配合して調剤することができる。

【0037】本発明の薬剤に式I~IIIの化合物と組み合わせることでできる医薬キャリアまたは希釈剤の好適な例としては、グルコース；サッカロース；ラクトース；エチルアルコール；グリセリン；マンニトール；ソルビトール；ペンタエリスリトール；ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール400、他のポリエチレングリコール；トリ라우リン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、トリステアリン酸グリセリル及びジステアリン酸グリセリルの如き飽和脂肪酸のモノ、ジ及びトリグリセリド；ペクチン；でんぷん；コーンスターチ；アルギニン酸；キシロース；タルク；石松子；オリーブ油、ピーナッツ油、ヒマシ油、コーン油、小麦芽油、ゴマ油、綿実油、ヒマワリ油及びタラ肝油の如きオイル及び油脂；ゼラチン；レシチン；シリカ；セルロース；メチルヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース；カルボキシメチルセルロースカルシウムの如きセルロース誘導体；ステアリン酸カルシウム、라우リン酸カルシウム、オレイン酸マグネシウム、パルミチン酸カルシウム、ベヘン酸カルシウム及びステアリン酸マグネシウム等の12~22の炭素原子を有する脂肪酸のマグネシウム塩またはカルシウム塩；シクロデキストリン類；例えば、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、ヒドロキシエチル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、ジヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、カルボキシメチルエチル- β -シクロデキストリン及びジメチル- β -シクロデキストリン；乳化剤；例えば、2~22、特に10~18の炭素原子を有する飽和及び不飽和の脂肪酸とグリコール、グリセリン、ジエチレングリコール、ペンタエリスリトール、エチルアルコール、ブチ

ルアルコール、オクタデシルアルコールの如き一価の脂肪族アルコール（例えば、アルカノールの如き1~20の炭素原子を有するもの）または多価アルコールとのエステルまたは；ジメチルポリシロキサンの如きシリコン；及びパイロジェン不含蒸留水が挙げられる。

【0038】本発明の薬剤の投与量は疾患の種類、患者の年齢、体重、症状の程度および投与経路などによっても異なるが、通常、成人一日体重一キログラム当たり有効成分化合物が0.1~500mg、好ましくは0.2~100mgの範囲となる量が適当である。

【0039】薬理試験

(1) インビトロマウス腹腔マクロファージを用いたマクロファージ泡沫化抑制作用試験

15週令ICRマウス・メス（日本SLC製）の頸部を切断し、放血した後、腹腔内にハンクス緩衝液（日本製薬）を注入した。腹部をもんだ後これをすみやかに回収し、1000回転で5分間遠心し、腹腔マクロファージを集めた。次いで、集めた腹腔マクロファージをGIT培地（和光純薬工業製）に懸濁し、24穴マイクロプレートに播種した。37℃、5%CO₂条件下で2時間培養した後、培地をダルベッコ変法イーグルMEM培地（日本製薬製）に変換した。更に、37℃、5%CO₂条件下で16時間培養した後、下記物質を下記の順で添加した。

【0040】① 被検化合物——DMSO（和光純薬工業製）に溶解したもの

1mMの溶液を調製し原液とした。この原液を適当に希釈し5 μ lを1ウェル（500 μ l）に添加した。

② リポソーム

PC/PS/DCP/CHOL. = 50/50/10/75 (nmol)

PC： フォスファチジルコリン（フナコシ製）

PS： フォスファチジルセリン（フナコシ製）

DCP： ジセチルフォスフェイト（フナコシ製）

CHOL.： コレステロール（シグマ製）

③ ³H-オレイン酸（アマシヤム・ジャパン製）

37℃、5%CO₂条件下で更に16時間培養した後、クロロホルムとメタノールで脂質画分を抽出した。抽出した脂質画分をTLCで展開し（展開溶媒；ヘキサン：エーテル：酢酸=70：30：1）、CE（コレステリルエステル）、TG（トリグリセリド）部分を削り取り、液体シンチレーションカウンター（パッカードBH-22）で放射活性を測定した。コレステリルエステルの生成率は対照との比率で算出した。結果を表1に示す。

【0041】

【表2】

化合物No.	投与量	CE生成率 (%)	TG生成率 (%)
(3)	5 μ M	6.9	8.9
(5)	5 μ M	6.7	8.9
(6)	5 μ M	8.0	6.1
(7)	5 μ M	6.1	9.1
(8)	5 μ M	4.2	10.6
(10)	5 μ M	6.9	12.9
(12)	5 μ M	5.2	10.2
(20)	5 μ M	4.9	6.2
(21)	5 μ M	6.4	9.3
(23)	5 μ M	5.6	11.9
(27)	5 μ M	5.1	7.8
(28)	5 μ M	5.3	16.4
(30)	5 μ M	5.1	9.1
(34)	5 μ M	5.0	10.8
(42)	5 μ M	6.1	9.6
(43)	5 μ M	4.5	9.8
(47)	5 μ M	5.5	9.8

【0042】表1から、これら化合物はTG生成率をそれほど低下させない、即ち、毒性が低く、かつ、CE生成率を顕著に抑制することが明らかである。即ち、これら化合物はマクロファージに高い毒性を示すことなく、マクロファージの泡沫化を顕著に抑制するものである。

【0043】(2) 高コレステロール飼料食ラビットにおける血中脂質低下作用

体重約2kgのニュージーランドホワイトラビット・メスを高コレステロール飼料(100g/日/匹:オリエンタル酵母社製ORC-4+0.5%コレステロール+0.5%オリーブ油)にて7日間飼育し、高コレステロール血症とした。引き続き同量の高コレステロール飼料で飼育すると共に、1群3匹(試験群)に被検化合物(8)100mg/kg/日/匹を飼料に混ぜて7日間連続投与した。一方、同ラビット1群3匹を同量の高コレステロール飼料のみで飼育し対照群とした。1週間に1度耳下静脈より少量採血し、血中総コレステロール量を測定した(イアトリボTC:ヤترون社製使用)。血中総コレステロール低下率は、薬剤を投与しない対照(3羽)との比率で表して25%であった。このように、被検化合物(8)は、優れた血中コレステロール降下作用を有することが明らかになった。

【0044】

(3) 正常飼料食ラビットにおける血中脂質低下作用

化合物(8)を25mg含有する錠剤の調製

① 化合物(8)	10g
② コーンスターチ	40g
③ 結晶セルロース	45g
④ カルボキシメチルセルロースカルシウム	4g
⑤ 軽質無水ケイ酸	500mg

体重約2kgのニュージーランドホワイトラビット・メスを普通飼料(100g/日/匹:ORC-4:オリエンタル酵母社製)にて7日間飼育した。引き続き同量の普通食で飼育するとともに、1群3匹(試験群)に被検化合物(8)100mg/kg/日/匹を飼料に混ぜて7日間連続投与した。また、同ラビット1群3匹を同量の普通食のみで飼育し対照群とした。1週間に1度耳下静脈より少量採血し血中総コレステロールを測定した。(イアトリボTC:ヤترون社製)血中総コレステロール低下率は、薬剤を投与しない対照(3羽)との比率で表して20%であった。このように、被検化合物(8)は、コレステロール負荷食ラビットばかりでなく、普通食ラビットにおいても、優れた血中コレステロール降下作用を有することが明らかになった。

【0045】(4) 急性毒性試験

化合物(8)を0.5%Tween80溶液に懸濁し、8週令ddyマウス一群6匹に経口投与し、1カ月間急性毒性を観察した。その結果該化合物のLD50値は1000mg/kg以上であった。これは、本発明の化合物が低毒性であることを示している。

【0046】

【実施例】

実施例1 錠剤

37

38

⑥ ステアリン酸マグネシウム

500mg

計

100g

①～⑥を均一に混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠2

て服用する。

50mgの錠剤を得た。この錠剤一錠には化合物(8)2

【0047】実施例2 カプセル剤

5mgが含まれており、成人1日5～30錠を数回に分け

化合物(8)を40mg含有するカプセル剤の調製

① 化合物(8)

20g

② コーンスターチ

79.5g

③ 軽質無水ケイ酸

500mg

計

100g

①～③を均一に混合し、その200mgをカプセルに充填

1～20カプセルを数回に分けて服用する。

してカプセル剤を得た。このカプセル剤には1カプセル

【0048】実施例3 顆粒剤

当たり化合物(8)が40mgが含まれており、成人1日

1g中に化合物(8)を100mg含有する顆粒剤の調製

① 化合物(8)

10g

② コーンスターチ

40g

③ 10%ヒドロキシプロピルセルロースエタノール溶液

50g

計

100g

①～③を均一に混合し、練合した後、押し出し造粒機に

【発明の効果】本発明により、優れた血中コレステロー

より造粒し、乾燥して顆粒剤をえた。この顆粒剤1gに

20

ル低下作用及びマクロファージ泡沫化抑制作用を有し、

は化合物(8)が100mg含有されており、成人1日1

毒性も低く、高脂血症更には動脈硬化症にすぐれた治療

～8gを数回に分けて服用する。

効果を示す長期投与可能な薬剤が提供される。

【0049】

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 D 235/14

235/16

235/28

403/12

2 3 1

8829-4C

2 3 5

8829-4C